

· 论著 ·

# 儿童侵袭性骨巨细胞瘤1例并文献复习

魏思达<sup>1\*</sup> 方庆明<sup>2</sup> 蒋云<sup>1</sup> 饶华春<sup>1</sup> 王建嗣<sup>3</sup>

1.泉州市正骨医院病理科(福建泉州362000)

2.泉州市正骨医院放射科(福建泉州362000)

3.泉州市正骨医院小儿骨科(福建泉州362000)

**【摘要】目的** 探讨儿童侵袭性骨巨细胞瘤的临床病理学特征、诊断和鉴别诊断。**方法** 研究泉州市正骨医院诊断的一例儿童侵袭性骨巨细胞瘤的临床资料、病理形态学特征、免疫组化结果,并结合相关文献进行讨论。**结果** 女性患儿,9岁4个月,外伤后影像学检查左胫骨近端肿瘤前侧皮质不连续,软组织密度影突出骨外,病灶向上跨越骺板,累及骨髓。术后送检肿瘤镜下见梭形、短梭形单核肿瘤细胞和破骨细胞样多核巨细胞构成,未见肿瘤性成骨和软骨样基质,肿瘤侵蚀破坏宿主骨小梁并穿透骨皮质到骨膜组织。免疫组化:Vimentin(+),H3F3A G34W(+),P63单核细胞(+),CD68多核巨细胞(+),CD34(-),SMA(-),S100(-),H3.3 K36M(-),Bcl-2(-),Ki-67约25%阳性。**结论** 儿童侵袭性骨巨细胞瘤是一种罕见的富于巨细胞的破骨细胞肿瘤,依据影像学、形态学和免疫组化及结合基因检测可明确诊断。

【关键词】儿童;侵袭性骨巨细胞瘤;H3.3 G34W

【中图分类号】R738.1;R681.8

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.11.005

## One Case of Invasive Giant Cell Tumor of Bone in a Child and Literature Review

WEI Si-da<sup>1\*</sup>, FANG Qing-ming<sup>2</sup>, JIANG Yun<sup>1</sup>, RAO Hua-chun<sup>1</sup>, WANG Jian-si<sup>3</sup>

1.Department of Pathology, Quanzhou Bonsetting Hospital, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

2.Department of Radiology, Quanzhou Bonsetting Hospital, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

3.Department of Pediatric Orthopedics, Quanzhou Bonsetting Hospital, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinicopathological features, diagnosis and differential diagnosis of invasive giant cell tumor of bone in children. **Methods** The clinical data, histopathological features and immunohistochemical results of a child invasive giant cell tumor of bone diagnosed in Quanzhou Orthopedic-traumatological Hospital were studied. **Results** The female child, aged 9 years and 4 months, showed a discontinuous anterior cortex of the tumor at the proximal left tibia with soft tissue density protruding outside the bone. The lesion crossed the epiphysis plate upward and involved the epiphysis. The objective of postoperative examination showed spindle and short spindle mononuclear tumor cells and osteoclast like multinucleated giant cells, but no neoplastic osteoblasts and chondroid matrix were found. The tumor eroded and destroyed the trabecular bone of the host and penetrated the bone cortex to the periosteum tissue. Immunohistochemistry: Vimentin(+), H3F3A G34W(+), P63 monocytes (+), CD68 multinucleated giant cells (+), CD34(-), SMA(-), S100(-), H3.3 K36M (-), Bcl-2(-), about 25% positive for Ki-67. **Conclusion** Invasive giant cell tumor of bone in children is a rare osteoclast tumor rich in giant cells.

**Keywords: Children; Invasive Giant Cell Tumor Of Bone; H3.3G4W**

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCTB)是一种原发性骨肿瘤,具有局部复发和侵袭性生长的倾向,发病年龄在20~45岁,极少发生于骨骼发育不成熟的个体,儿童和骺板未闭合的青少年GCTB诊断困难且易误诊。本文就我院一例发生于儿童的侵袭性骨巨细胞瘤(Invasive giant cell tumor of bone, IGCTB)病例,对其临床、影像、组织形态和免疫组织化学染色进行观察分析,探讨其病理特点,提高临床病理对其病的认识。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患儿女性,9岁4个月。左膝部扭伤后疼痛伴跛行8天,于2019年12月3日就诊于泉州市正骨医院。查体:左小腿近端稍肿胀,局部皮肤不红,皮温正常,左胫骨近端压痛明显,左膝关节被动活动尚可,主动活动时左膝关节伸直部分受限。X线示左侧胫骨近端偏外侧见倒三角形片状低密度影,其内密度均匀,边界尚清晰、未见明显硬化。三维CT、MRI示大小约3.1cm×2.3cm×3.8cm,前侧皮质不连续、部分软组织密度影突出骨外,见图1,病灶向上跨越骺板、累及骨髓,见图2。2019年12月19日全麻下行左胫骨上段肿瘤刮除术,术后刮除标本送病理,术后2年后肿瘤复发。

**1.2 方法** 标本即时4%中性甲醛固定,挑取骨质5%硝酸脱钙,常规脱水,石蜡包埋切片,HE染色,光镜观察。免疫组化采用PV-9000,二步法,DAB显色。所用抗体Vimentin、P63、CD68、

CD34、SMA、S100、Bcl-2、Ki67及免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥公司,H3F3A G34W、H3.3 K36M购自福州迈新公司。实验步骤严格按照试剂说明书进行,常规设立阳性、阴性对照。

**1.3 结果判定** Vimentin、SMA阳性定位于胞质,CD34、Bcl-2定位于胞膜/胞质,S100定位于胞核/胞质,Ki67、P63、H3F3A G34W、H3.3 K36M定位于胞核,呈棕黄色。

### 2 结果

**2.1 巨检** 送检细碎不规则灰白灰黄色组织4.1cm×4.0cm×3.0cm大小,质软,其中少量细碎骨质1.1cm×1.0cm×0.5cm。

**2.2 镜检** 组织学上梭形、短梭形单核肿瘤细胞和破骨细胞样多核巨细胞构成,并见骨与透明软骨,多核巨细胞较均匀分布于单核间质细胞间,单核间质细胞与多核巨细胞细胞核形态相似,见图3,细胞异型性小,单核细胞核分裂象易见,未见肿瘤性成骨和软骨样基质,肿瘤侵蚀破坏宿主骨小梁并穿透骨皮质到骨膜组织,见图4,可见局灶的肿瘤细胞坏死。

**2.3 免疫组织化学染色** Vimentin(+),H3.3 G34W(+)(图5)、P63单核细胞(+)(图6)、CD68多核巨细胞(+),CD34(-),SMA(-),S100(-),H3.3 K36M(-),Bcl-2(-),Ki-67约25%阳性。

**2.4 病理诊断** 左胫骨近端侵袭性骨巨细胞瘤。

【第一作者】魏思达,男,病理专业,副主任医师,主要研究方向:临床病理诊断骨与软组织方向。E-mail: wsdpower@sina.com

【通讯作者】魏思达

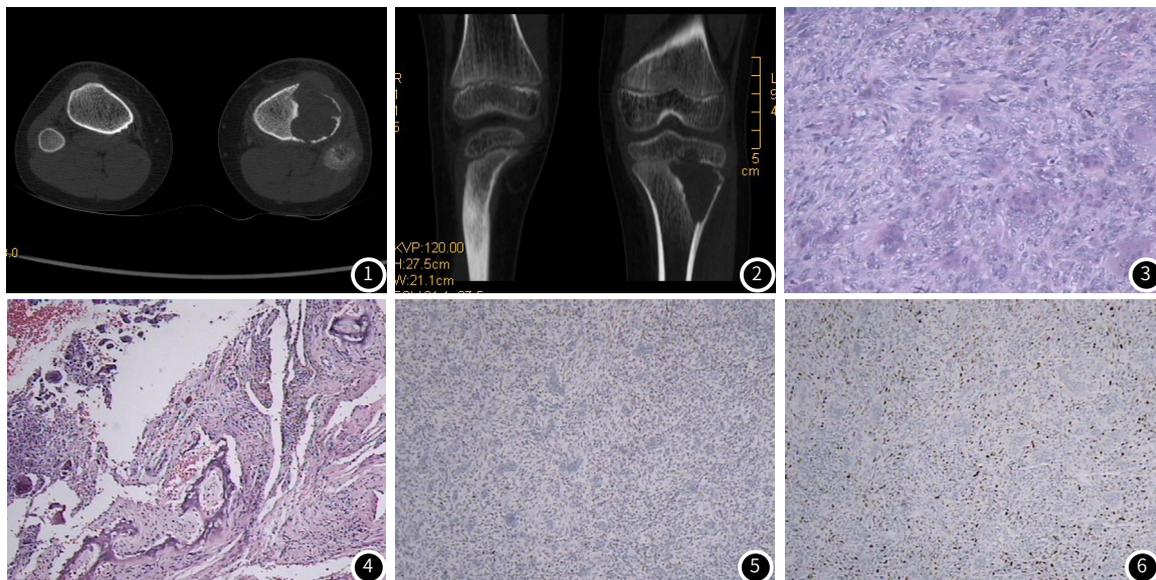


图1 CT前侧皮质不连续、见部分软组织密度影突出骨外。图2 病灶向上跨越骺板、累及骨骺。图3 多核巨细胞较均匀分布于单核间质细胞间(×10)。图4 肿瘤侵蚀破坏宿主骨小梁并穿透骨皮质到骨膜组织(×10)。图5 免疫组化H3F3A G34W梭形细胞胞核阳性(×10)。图6 免疫组化P63单核梭形细胞胞核阳性(×10)。

### 3 讨论

**3.1 临床特点与诊断** GCTB在2013年版和2020年版WHO骨与软组织肿瘤分类中都归为中间性肿瘤,在骨肿瘤中占4-5%,发病年龄在20~45岁,极少发生于骨骼发育不成熟的个体,儿童和骺板未闭合的青少年诊断GCTB应慎重<sup>[1]</sup>。典型症状为疼痛伴局部肿胀,年龄为骨骺闭合后的成年人,影像学为长骨骨端偏心性膨胀生长性地图状纯溶骨性骨质破坏,侵蚀性骨巨细胞瘤边界不清,骨密质破坏,有软组织浸润或累及关节腔,影像学中肿瘤的侵蚀性与组织学改变并不平行<sup>[2]</sup>,镜下肿瘤圆形、卵圆形的单核肿瘤细胞和均匀分布在单核细胞间的多核破骨细胞样巨细胞,单核细胞和多核巨细胞中核的形态相似,都缺乏不典型性,一般不产生骨和软骨样基质。目前GCTB不再采用以往I~III级的组织学分级,依据骨密质浸润、穿透、骨旁软组织受累等分为非侵袭性和侵袭性骨巨细胞瘤(IGCTB),IGCTB单核间质细胞核分裂较多,常有坏死、核有不典型性,但不代表肿瘤是恶性的。GCTB的核增殖指数不等, Ki-67细胞核阳性率可从小于1%至大于20%, Ki-67阳性率的增高并不代表肿瘤的恶性程度,一般认为, Ki-67指数高,肿瘤侵蚀性较强和复发率高,目前没有明确的数据显示Ki-67的数值与肿瘤侵蚀性和肿瘤复发的相关性。该患儿Ki-67指数高,呈明显的侵蚀性,并且在术后很快复发,我们认为, Ki-67大于20%应引起重视,对患者应密切随访。免疫组化P63有助于与其他富于巨细胞的骨病变鉴别<sup>[3]</sup>。近年来分子病理研究发展,新开展的基因检测和免疫组化检查抗体检测有助于其诊断和其他类似肿瘤的鉴别诊断,可使用测序进行检测GCTB特异的基因突变,即H3F3A G34W,也可利用免疫组织化学染色技术检测组蛋白抗体H3.3 G34W替代基因测序,并且应用于临床诊断工作中<sup>[4-7]</sup>。

**3.2 鉴别诊断** 儿童IGCTB应注意和其他的常发生于儿童的其他富于多核巨细胞样的破骨细胞样骨肿瘤鉴别。

**3.2.1 软骨母细胞瘤** 好发于10~19岁,典型部位长骨骨骺和骨突, X线为边界清楚的溶骨性病变,肿瘤内有钙化,肿瘤直径常不超过骨骺横径的1/2、主要成分软骨母细胞有核纵沟,细胞周围有粉红色软骨基质,破骨样多核巨细胞散在于瘤内,可有特征性的窗格样钙化,免疫组化S-100阳性<sup>[8]</sup>。近年来研究发现,软骨母细胞和GCTB均有H3.3基因的突变,软骨母细胞瘤主要H3F3B K36和H3F3A K36基因,有别于骨巨细胞瘤H3F3A G34W基因,新开发的H3.3 K36M和H3.3 G34W组蛋白抗体有助于鉴别软骨母细胞瘤和GCTB<sup>[4]</sup>。

**3.2.2 非骨化性纤维瘤** 大多发生于20岁以下儿童和青少年,4~8岁最多见<sup>[9]</sup>,影像学长骨密质偏心性缺损,累及髓腔,周围出现完整或不完整的硬化性边缘,病理改变为梭形纤维细胞和纤维形成车轮状或漩涡状结构,瘤内泡沫样组织细胞和良性多核巨细胞及含铁血黄素沉着,可见散在分布的淋巴细胞、浆细胞。

**3.2.3 原发性动脉瘤样骨囊肿** 最常发生于20岁以前的青少年, X线最

常见偏心位膨胀性,边界清楚的溶骨性骨质破坏,CT和MRI可见多房性囊内液-液平,病理待征为多房性囊肿,囊壁内含成纤维细胞、肌成纤维细胞、破骨细胞和反应性编织骨,囊壁缺乏血管内皮细胞、平滑肌纤维。遗传学上具有USP6基因易位,双色分离探针进行染色体荧光原位杂交(FISH)检测是一种有效性的辅助诊断方法<sup>[10]</sup>。

**3.2.4 富于巨细胞骨肉瘤** 发生于青少年,位于长骨骨端,有骨肉瘤的影像学特征,镜下大量间变性肉瘤细胞和肿瘤性骨样组织及大量反应性破骨细胞。

**3.2.5 原发性恶性骨巨细胞瘤** 发生于成年人,典型部位GCTB的长骨骨端,影像学呈明显恶性表现,镜下瘤内同时含有典型巨细胞瘤和高级别肉瘤两种成分,二者分界清楚。

**3.3 治疗与预后** 儿童GCTB诊断遵循骨肿瘤的临床-影像-病理三结合原则, GCTB手术刮除治疗即可取得良好的疗效,近年来采用denosumab治疗难以切除或手术后导致严重并发症的GCTB患者,取得很好的效果,但停药后容易复发<sup>[11]</sup>。本例患儿采用手术刮除治疗,免疫组化检查Ki-67指数高,术后未采用denosumab化疗,术后较短时间内肿瘤复发,提示Ki-67指数高的GCTB患者,特别是儿童患者,临床应注意密切随访, GCTB,尤其是IGCTB的治疗,应结合手术与术后化疗,减缓肿瘤的术后复发,提高患者的生活质量。

### 参考文献

- [1] Amary F, Berisha F, Ye H, et al. H3F3A (Histone 3.3) G34W immunohistochemistry: a reliable marker defining benign and malignant giant cell tumor of bone [J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41 (8): 1059-1068.
- [2] 黄耀渠, 房惠琼, 樊长妹. 骨巨细胞瘤的CT和MRI常见表现分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2013, 11 (1): 88-91.
- [3] 蒋智铭, 张惠箴, 郑莉. 骨关节肿瘤和瘤样病变的病理诊断 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2008: 167-173.
- [4] Luke J, Von Baer A, Schreiber J, et al. H3F3A mutation in giant cell tumour of the bone is detected by immunohistochemistry using a monoclonal antibody against the G34W mutated site of the histone H3.3 variant [J]. Histopathology, 2017, 71 (1): 125-133.
- [5] 陈修文, 汤显斌, 王铁延, 等. 骨巨细胞瘤中H3F3A基因突变检测及其临床意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35 (9): 1115-1118.
- [6] 白岳青, 杨婷婷, 张惠箴. H3F3A G34W免疫组织化学染色在骨巨细胞瘤诊断中的应用价值 [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48 (7): 531-536.
- [7] 马小梅, 夏春燕, 王良哲, 等. H3F3A (组蛋白 3.3) G34W免疫组织化学标记骨巨细胞病变的临床病理研究 [J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26 (12): 797-803.
- [8] 蒋伟龙. 距骨软骨母细胞瘤1例并文献回顾 [J]. 罕少疾病杂志, 2017, 24 (1): 69-72.
- [9] Unni K K, Inwards C Y, Bridge J A, et al. Tumors of the Bones and Joints, [J]. AFIP Atlas of Tumor Pathology, 2005, 4.
- [10] 杨邵敏, 由江峰, 齐双双, 等. UDP6基因重排检测在动脉瘤样骨囊肿病理诊断中的应用的初步探讨 [J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18 (2): 151-154.
- [11] 官丽华, 董荣芳, 张文, 等. denosumab治疗前后骨巨细胞瘤组织形态及分子表型分析 [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50 (1): 60-62.

(收稿日期: 2022-03-05)

(校对编辑: 阮 靖)